



PATENT

(21) Application number: 2032/86

(51) Int.Cl.⁵: C07C 311/37
A61K 31/18

(22) Date filed: 28.7.1986

(42) Start of patent applicability: 15.12.1993

(45) Date issued: 25.8.1994

(30) Priority:

November 13, 1985 JP 254326 claimed.

(56) Citations:

US-PS4558156 US-PS4373106 US-PS4217305

(73) Patent holder:

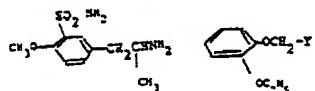
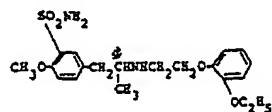
YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
TOKYO (JP).

(72) Inventors:

TAKASHI FUJIKURA
SAITAMA (JP).
KUNIHIRO NIIGATA
SAITAMA (JP).

(54) PROCESS FOR PREPARING THE NOVEL R-(-)-5-(2-((2-(O-ETHOXYPHOXY)-ETHYL)-AMINO)-PROPYL)-2-METHOXYBENZENE SULFONAMIDE

(57) In order to prepare the novel R-(-)-5-(2-((2-(o-ethoxyphenoxy)-ethyl)-amino)-propyl)-2-methoxybenzene sulfonamide of formula Ia, R-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide of formula II is reacted with a phenoxy compound of general formula III.



B

AT 397 960

5 The invention relates to a process for preparing the novel R-(-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide of the formula



or an acid addition salt thereof.

10 3-phenoxyalkylaminoethylbenzene sulfonamides (I)



15 and the acid addition salts thereof, wherein R¹ means a low-molecular-weight alkyl group, a low-molecular-weight alkoxy group, or a hydroxyl group; R² means hydrogen or a low-molecular-weight alkyl group; R³ means hydrogen or a low-molecular-weight alkyl group, and R⁴ means hydrogen, a low-molecular-weight alkyl group, a low-molecular-weight alkoxy group, or a hydroxyl group have as stated in US patent 4,373,106 an alpha-andrenerg-blocking effect and may be used as antihypertensive active ingredients and as agents for treating congestive heart defects.

20 The compounds (I) were previously prepared using the methods described in US patent 4,217,305 or US patent 4,373,106. This prior-art process proceeds as follows:

5

10

15

20

25

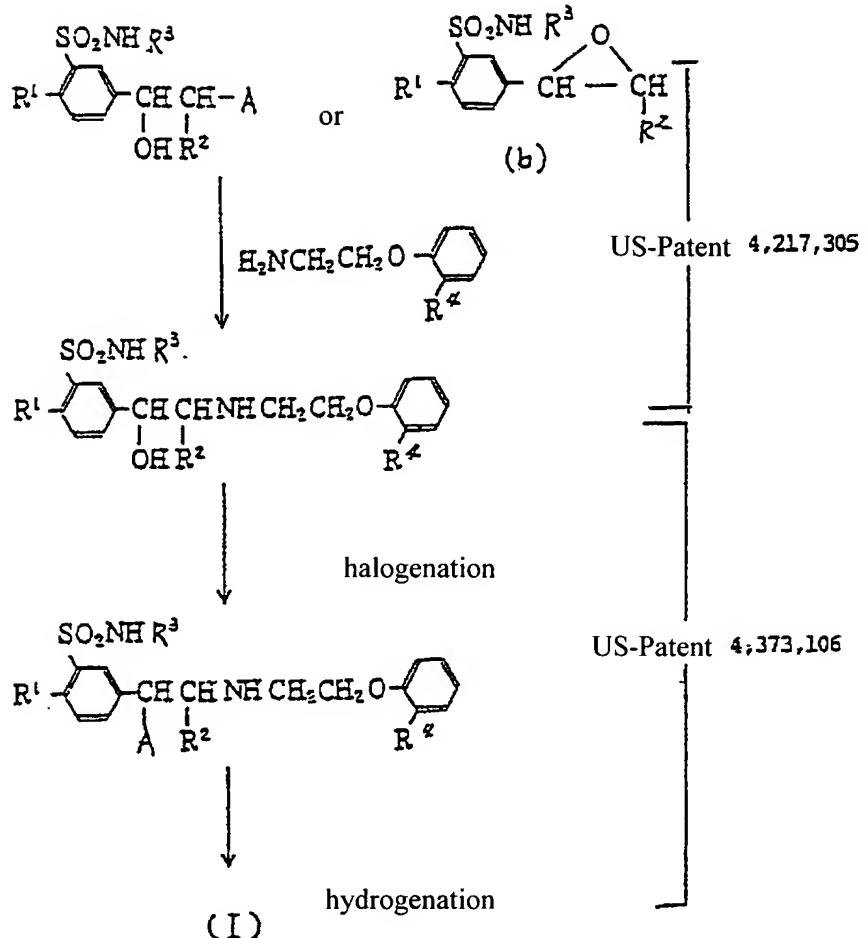
30

35

40

45

50



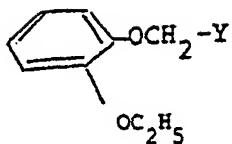
(In the above formulas A means halogen and R¹, R², R³, and R⁴ have the meanings recited for (I).)

The object of the present invention is to provide a new process for preparing the novel compound (Ia) that is easy to perform and that is suitable for the commercial production of the compound (Ia).

This object is accomplished in accordance with the invention in the process of the type referred to above by reacting R-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide (II)



or a salt thereof with a phenoxy compound (III)



(III)

wherein Y means a halogen methyl group or an optionally protected aldehyde group and, if Y is an optionally protected aldehyde group, the resulting compound is hydrogenated.

Compound (Ia) contains an asymmetric carbon atom and therefore is an optically active substance.
 10 Examples of the protective group Y for the aldehyde group are dialkylacetals (for example, dimethylacetal or diethylacetal), acetals having a ring structure (for example, ethyleneacetal), acylals (for example, diacylal). These protective groups do not affect the reaction and they can be cleaved off easily.

15 Compound (Ia) or the starting compound (II) may be present in the form of a salt, for example as a salt of an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, nitric acid, or phosphoric acid, or as a salt of an organic acid, such as formic acid, acetic acid, citric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, etc. These salts may be obtained using the conventional processes used to prepare such salts.

20 Compound (Ia) that may be obtained in accordance with the invention is superior with respect to its properties as a pharmaceutical active ingredient to the racemic form of 5-{2-[2-(2-ethoxyphenoxy)ethylamino]-2-methylethyl}-2-methoxybenzene sulfonamide that is disclosed in Example 20 of US patent 4,558,156 (= EP-B 34 432). For example, the optically active isomer (R-(-)- compound) that can be obtained in accordance with the invention is about three times more effective with respect to the alpha-andrenerg-blocking effect than is the prior-art racemic compound.

25 The process of the invention is described below in greater detail:
 The phenylethylamine compound (II) or a salt thereof is first reacted with a reactive equivalent of the phenoxy compound (III) in an organic solvent that is suitable for the reaction (Process I), and then, if Y is an aldehyde group that can be protected, the resulting compound is hydrogenated (Process II).

The process may be represented schematically as shown below:

5

10

15

20

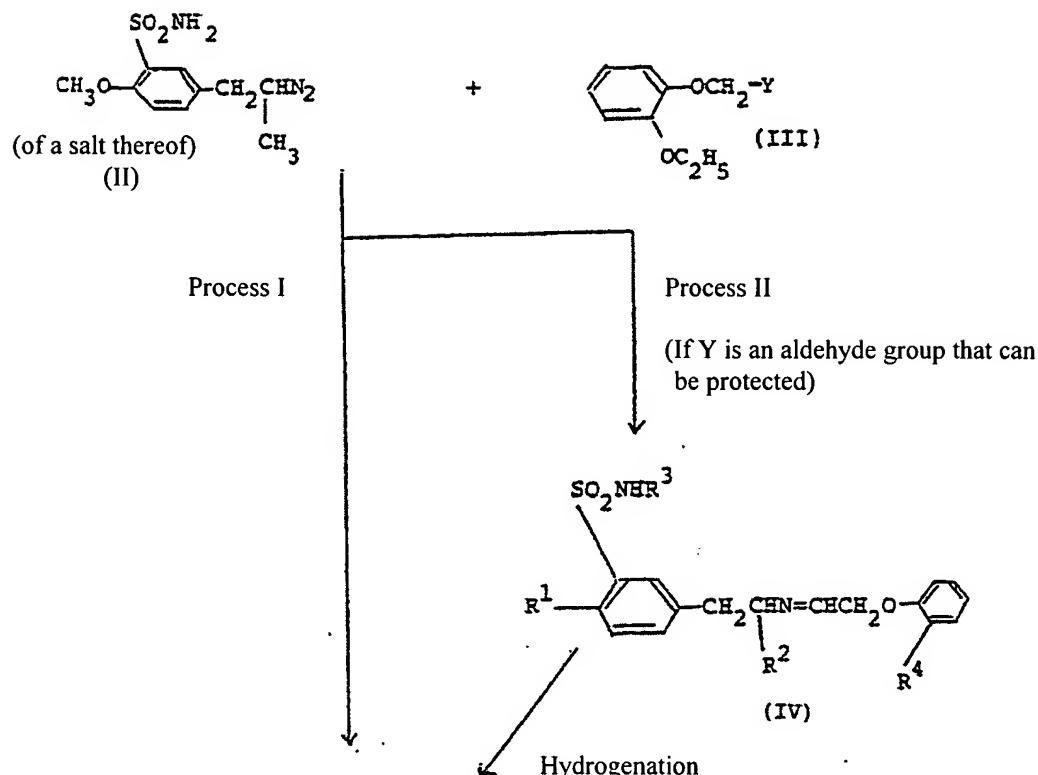
25

30

35

40

45



Process I: This process, in other words the reaction of the phenylethylamine compound (II) or a salt thereof with the substituted phenoxy compound (III), may be performed in a solvent (that is inert with respect to the reaction), such as an alcohol (for example, 50 methanol, ethanol, or isopropanol), an ether (for example, dioxane or tetrahydrofuran), acetonitrile, dimethylformamide, or dimethyl sulfoxide. An equimolar or excess amount of the compounds is used for the reaction.

It is preferable to use an equimolar amount of the compounds if an inorganic base (such as potassium carbonate, sodium carbonate, or sodium bicarbonate) or an organic base (such as trimethylamine, pyridine, picoline, N, N-dimethylaniline, or N-methylmorpholino) is present in the reaction medium.

55 If compound (II) is used, it is preferable to perform the reactions in the presence of an inorganic or organic base.

The reaction temperature and duration are selected taking the nature of compound (III) as well as the solvent into account.

The reaction preferably is performed at room temperature or accompanied by heating, for example with reflux cooling.

Process II: The reaction of the phenylethylamine compound (II) or a salt thereof with the substituted phenoxy compound (III) is usually performed in a solvent that is inert with respect to the reactants and that can solubilize the reactants, provided that Y is an

60

5

aldehyde group that can be protected. Examples of such solvents are alcohols (such as methanol, ethanol, isopropanol), ethers (such as tetrahydrofuran, dioxane), acetonitrile, dimethylformamide, and dimethyl sulfoxide.

The reaction is usually performed at room temperature or accompanied by heating.

The reaction may be completed in approximately 1 hour.

10 The resulting compound is then hydrogenated in the reaction solution or after it has been separated from the solution.

In this process compound (III) may be used in the form of an acetal compound. In this case, the acetal compound is first hydrolyzed with an inorganic acid (such as hydrochloric acid), an organic acid (such as acetic acid, formic acid, toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid), or an organic acid salt (such as pyridinesulfonic acid salt), and is then subjected to the following reaction.

15 The hydrogenation may be performed in an alcohol (such as methanol, ethanol, isopropanol) or ether (such as dioxane, tetrahydrofuran) by catalytic hydrogenation in the presence of platinum oxide, palladium catalyst, or Raney nickel, or using a metal hydride, such as sodium boron hydride, sodium boron cyanohydride, lithium boron hydride, or lithium aluminum hydride.

19 The desired compound of the invention (Ia) is obtained as a free base or a salt thereof. The free base may be converted to the salt form in the conventional manner, and the salt may be separated and purified in the conventional manner. The separation and purification of the compound that is obtained by means of the invention may be performed by means of conventional chemical methods,

20 filtration, extraction, recrystallization, reprecipitation, various chromatographic methods, etc.

The prior-art processes for preparing the (I) compounds are multiple-step processes, which renders the commercial application of the prior-art processes difficult. By contrast, the process of the invention only comprises the few steps, since the reaction is simple. Moreover, a high yield of the desired compound is obtained. Thus, the process of the invention is extremely well-suited for commercial use.

25 In addition, no racemation occurs in the reactions of the process of the invention. Accordingly, the optical isomer (Ia) may be prepared selectively by using the corresponding optical isomer of the starting compound (II), which is easy to prepare.

Various procedures and examples are set forth below to explain the invention further. The (III) compounds, which are the starting compounds for the process of the invention, are novel compounds, and the procedures describe their preparation. In addition, the optical isomers of the phenylethylamino derivatives (II) and their preparation are explained in Procedures 2 and 3.

30 Procedure 1: 4.6 g sodium hydride (in oil, 60%) was stirred into 100 mL dry dimethylformamide, and after the slow addition of 13.8 g o-ethoxyphenol, the resulting mixture was stirred for one hour at 60° C. Then 19.7 g bromoacetaldehydediethylacetal was added dropwise to the reaction mixture for one hour while cooling with ice. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, heated to 60° C for two hours while stirring, and then poured into 500 mL ice water. Following extraction with ethyl acetate the extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvents were distilled off, and an oily residue was obtained. The 35 residue was distilled at reduced pressure. 2-(o-ethoxyphenoxy)-acetaldehydediethylacetal (12 g) was obtained in the form of an oily substance.

Boiling point: 113–116° C (0.5 mmHg)

NMR spectrum:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, t, J = 7 Hz, -CH₂CH₃ x 2), 1.42 (3H, t, J = 7 Hz, -CH₂ CH₃), 3.4~3.9 (4H, m, -OCH₂CH₃ x 2), 3.9~4.2 (4H, m -OCH₂CH₃, -OCH₂CH<), 4.86 (1H, t, J = 5 Hz, -OCH₂CH<), 6.8 8 (4H, s, aromatic ring)

Procedure 2: preparing the R(-)- compound

a) 1.5 g R(-)-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethylamine

($[\alpha]_D^{23}$: -30.1° c = 1.2, Methanol)

45

was dissolved in 6 mL pyridine. Following the addition of 3 mL acetic anhydride, the mixture was allowed to stand for one hour at room temperature. After the solvent had been distilled off, the residue was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off. The resulting raw crystals were recrystallized from a mixture of n-hexane and benzene. 1.8 g (R)(+)-N-acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethylamine was obtained.

50

5 Melting point: 92–93° C

Elemental analysis for C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ :			
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated:	69.54	8.27	6.76
Found:	69.41	8.19	6.66

[α]_D²⁴ : 14.8° (c = 1.09, Methanol)

10

b) 6 g (R)(+)-N-acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methylethylamine was added to 60 g chlorosulfonic acid while cooling to 0–10° C. The mixture was stirred for one hour at 0–5° C, and the reaction mixture was poured into 600 g ice water. The precipitated, oily substance was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was washed with a saturated, aqueous sodium bicarbonate solution, and dried over anhydrous sodium sulfate. After the solvent had been distilled off, the resulting residue was dissolved (without purification) in 120 mL tetrahydrofuran. Following the dropwise addition of 180 mL concentrated aqueous ammonia, the mixture was stirred for one hour at room temperature. The resulting crystals were filtered off, washed with water, and recrystallized from methanol. 6 g (R)(+)-N-acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)-ethyl]-2-methoxybenzene sulfonamide (or R(+)-5-[2-(acetylamino)propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide) was obtained.

20 Melting point: 197–198° C

20

Elemental analysis for C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated:	50.34	6.34	9.78
Found:	50.28	6.41	9.69

[α]_D²⁴ : 14.7° (c = 1.0, Methanol)

25 c) 5 g (R)(+)-N-acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)-ethyl]-2-methoxybenzene sulfonic acid was dissolved in 125 mL 5% HCl, and the solution was refluxed for 16 hours. After the solvent had been distilled off, the raw crystals were recrystallized from isopropanol. 4.5 g (R)(-)-5-[(2-amino-2-methyl)-ethyl]-2-methoxybenzene sulfonamide (or R(-)-5-[2-aminopropyl]-2-methoxybenzene sulfonamide) was obtained in the form of an HCl salt.

30 Melting point: 273–277° C (decomposition)

30

Elemental analysis for C ₁₀ H ₁₇ CIN ₂ O ₃ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated:	42.78	6.10	9.98
Found:	42.68	6.00	9.93

[α]_D²⁴ : -6.3° (c = 1.03, Methanol)

35 Example 1: 2.8 g 2-(o-ethoxyphenoxy)acetaldehydediethylacetal was dissolved in 20 mL acetone. Following the addition of 3 mL 6 n hydrochloric acid, the mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The solvent was distilled off. Following the addition of water to the residue, the precipitated, oily substance was extracted with ether. The ether extract was washed with water and

AT 397 960 B

5 dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was distilled off. The oily residue was dissolved in 100 mL methanol. After the addition of R (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide (2.4 g), the mixture was refluxed for one hour. After the mixture had cooled, 0.25 g platinum oxide catalyst was added, and the reaction mixture was hydrogenated in the usual manner. The catalyst was filtered off, and the solvent was distilled off after the filtrate had been acidified with HCl-ethanol. The residue was recrystallized from methanol. The HCl salt of R (-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy) ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained.

10 Melting point: 228-230° C

$$[\alpha]_D^{24} : -4.1^\circ \text{ (Methanol)}$$

15 Example 2: 2.8 g 2-(o-ethoxyphenoxy)acetaldehydediethylacetal was dissolved in 20 mL acetone. After the addition of 3 mL 6 n hydrochloric acid, the resulting mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The solvent was precipitated off. After the addition of water to the residue, the oily precipitate was extracted with ether. The ether extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was distilled off. And oily residue was obtained. The residue was dissolved in 100 mL methanol, and following the addition of 2.4 g R (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide, the mixture was refluxed for one hour. Then

20 0.42 g sodium boron hydride was added to the mixture over a period of one hour at 5-10° C. The mixture was allowed to stand overnight. The solvent was distilled off, and the residue was extracted with acetyl acetate. The extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was distilled off, the residue was treated with HCl-ethanol and recrystallized from methanol. The HCl salt of R (-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained.

Melting point: 228-230° C

25

$$[\alpha]_D^{24} : -4.1^\circ \text{ (Methanol)}$$

Example 3: 2.4 g (R) (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide and 1.2 g 2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl bromide were dissolved in 120 mL ethanol, and the mixture was refluxed for 16 hours. The solvent was distilled off, the residue was made alkaline by the addition of 10% sodium hydroxide, and the resulting oily residue was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated, aqueous sodium chloride and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off, and the residue was subjected to column chromatography. The product was eluted with CHCl₃-methanol (9:5). 1.5 g crude crystals of (R)(-)-5-[2-(o-ethoxyphenoxy)-ethyl]amino]-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained and was treated with HCl-ethanol in order to 35 obtain the hydrogen chloride salt of (R)(-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxyethyl)amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide.

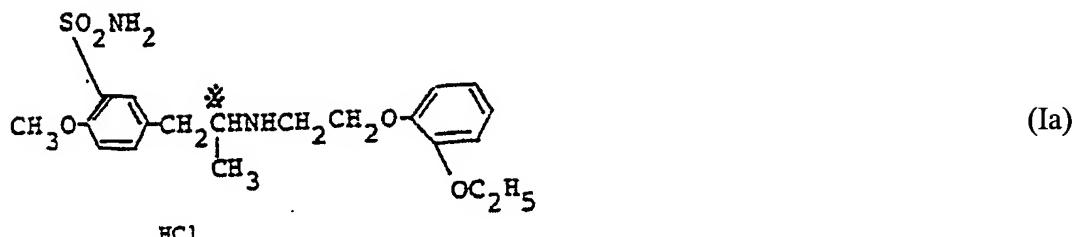
Melting point: 228-230° C

Elemental analysis for C ₂₀ H ₂₉ CIN ₂ O ₅ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated:	53.99	6.57	6.30
Found:	53.90	6.64	6.27

40

$$[\alpha]_D^{24} : -4.0^\circ \text{ (c = 0.35, Methanol)}$$

Example 4: Preparation of R(-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide



1) 4 g R (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide HCl salt was dissolved in 40 mL water while heating. The mixture was stirred for two hours at 5° C after the addition of 14 mL of a saturated, aqueous sodium carbonate solution. The crystals that formed were filtered off and recrystallized from ethanol. 2.6 g R (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained.

Melting point: 166–167° C

$[\alpha]_D^{23} : -17.3^\circ$ (C = 1.07, Methanol)

2) 976 mg R (-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide and 245 mg 2-(o-ethoxyphenoxy) ethyl bromide were dissolved in 5 mL N,N-dimethylformamide, and the solution was heated to 60° C for 5 to 7 hours, whereupon the solvent was distilled off. The residue was mixed with 28 mL water, and the mixture was refluxed for 30 minutes. The mixture was stirred for one hour at 5° C, and the crystals that precipitated out during stirring were filtered off. The crystals were recrystallized from isopropanol. 320 mg R (-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained and was dissolved while heating in 9.6 mL methanol. Following the acidification of the solution by adding concentrated hydrochloric acid while heating, the mixture was stirred overnight at 5° C. The resulting crystals were filtered off. 270 mg of the HCl salt of R (-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide was obtained.

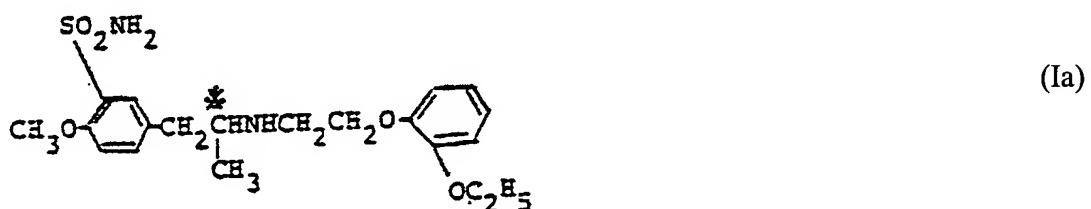
Melting point: 227–230° C

Elemental analysis for C ₂₀ H ₂₉ ClN ₂ O ₅ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculated:	53.98	6.57	6.30
Found:	54.01	6.35	6.27

$[\alpha]_D^{22} : -4.0^\circ$ (c = 0.35, Methanol)

What is claimed is:

30 1. A process for preparing the novel R-(-)-5-[2-[(2-(o-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzene sulfonamide (Ia)



5 or the acid addition salt thereof, wherein R-(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzene sulfonamide (II)



or a salt thereof is reacted with a phenoxy compound (III)



10

wherein Y means a halogen methyl group or an optionally protected aldehyde group, and, if Y is an optionally protected aldehyde group, the resulting compound is hydrogenated.



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 397 960 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2032/86

(51) Int.Cl.⁵ : C07C 311/37
A61K 31/18

(22) Anmeldetag: 28. 7.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1993

(45) Ausgabetag: 25. 8.1994

(30) Priorität:

13.11.1985 JP 254326 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
TOKIO (JP).

(56) Entgegenhaltungen:

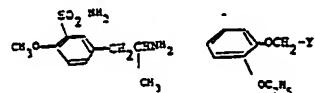
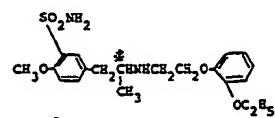
US-PS4558156 US-PS4373106 US-PS4217305

(72) Erfinder:

TAKASHI FUJIKURA
SAITAMA (JP).
KUNIHIRO NIIGATA
SAITAMA (JP).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES NEUEN R-($-$)-5-(2-((2-(o-ÄTHOXYPHOENOXY)-ÄTHYL)-AMINO)-
PROPYL)-2-METHOXYBENZOLSULFONAMIDS

(57) Zur Herstellung des neuen R-($-$)-5-(2-((2-(o-Äthoxy-
phenoxy)-äthyl)-amino)-propyl)-2-methoxybenzolsulfon-
amids der Formel I a wird R-($-$)-5-(2-Aminopro-
pyl)-2-methoxybenzolsulfonamid der Formel II mit einer
Phenoxyverbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt.

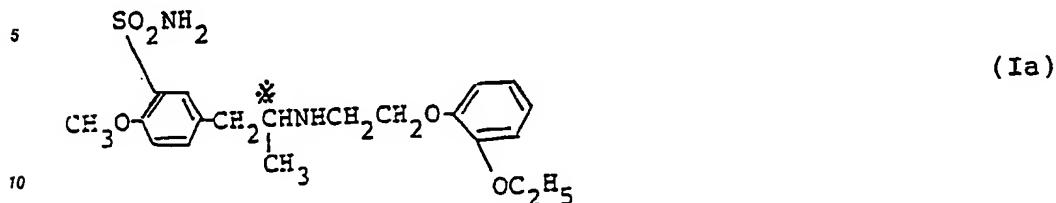


B

AT 397 960

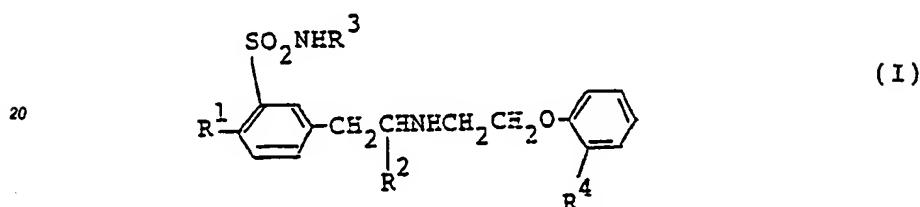
AT

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen des neuen R-($\text{--}5$)-[2-{[2-(*o*-Äthoxyphenoxy)äthyl]-amino}propyl]-2-methoxybenzol-sulfonamids der Formel



oder seines Säureadditionssalzes.

15 3-Phenoxyalkylaminoäthyl-benzolsulfonamide (I)



25 und deren Säureadditionssalze, worin R¹ eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Hydroxylgruppe; R² Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe; R³ Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe und R⁴ Wasserstoff, eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, haben gemäß der US-PS 4 373 106 eine α -Adrenerg-blockierende Wirkung und sind als 30 antihypertensive Wirkstoffe und als Mittel für die Behandlung von kongestivem Herzfehler nützlich.

Bislang wurden die Verbindungen (I) nach dem in der US-PS 4 217 305 oder der US-PS 4 373 106 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Dieses bekannte Verfahren läuft wie folgt ab:

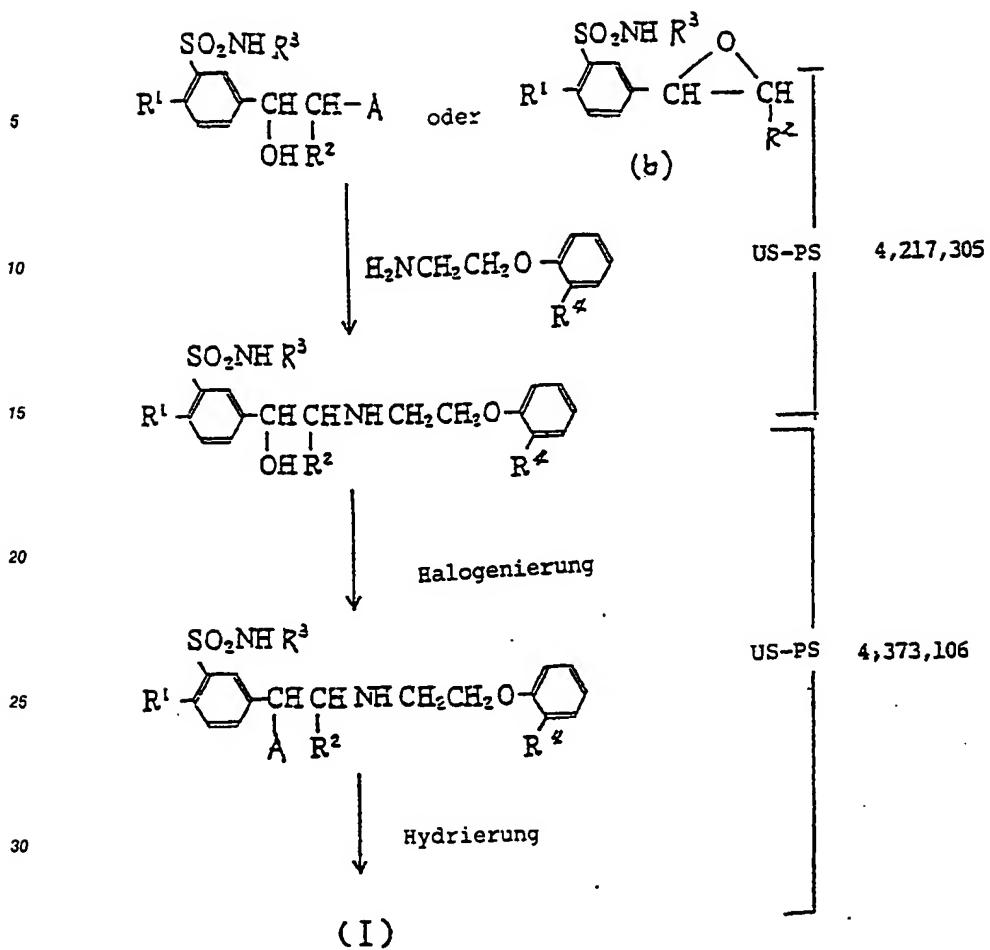
35

40

45

50

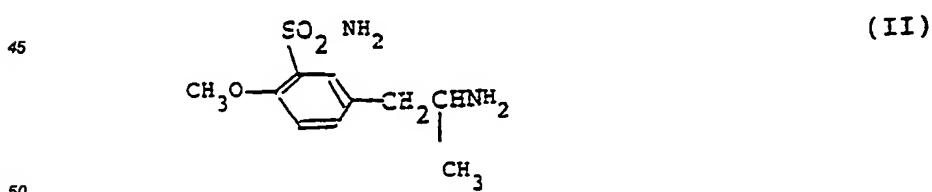
55



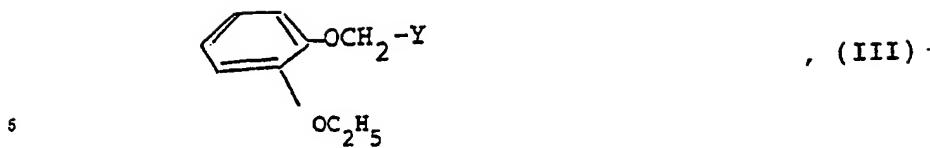
35 (in den obigen Formeln bedeutet A Halogen und R¹, R², R³ und R⁴ haben die oben bei (I) genannten Bedeutungen).

40 Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren zum Herstellen der neuen Verbindung (Ia) anzugeben, das leicht auszuführen und für die gewerbliche Produktion der Verbindung (Ia) geeignet ist.

45 Diese Aufgabe wird gemäß der Erfindung bei dem Verfahren der oben genannten Gattung dadurch gelöst, daß man R-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (II)



oder ein Salz derselben mit einer Phenoxyverbindung (III)



worin Y eine Halogenmethylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe bedeutet, umsetzt und, falls Y eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe ist, die so erhaltene Verbindung hydriert.

10 Die Verbindung (Ia) enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, und ist daher eine optisch aktive Substanz.

Beispiele für die Schutzgruppe Y für die Aldehydgruppe sind Dialkylacetale (z. B. Dimethylacetal oder Diäthylacetal), Acetale mit Ringstruktur (z. B. Äthylenacetal), Acylale (z.B. Diacetyl). Diese Schutzgruppen beeinflussen die Reaktion nicht und können leicht abgespalten werden.

15 Die Verbindung (Ia) oder die Ausgangsverbindung (II) kann in Salzform vorliegen. Beispielsweise als Salz einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder als Salz einer organischen Säure, wie Ameisensäure, Essigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure usw. Diese Salze können nach zum Herstellen derartiger Salze üblichen Verfahren gewonnen

20 werden.

Die erfindungsgemäß erhältliche Verbindung (Ia) ist der aus Beispiel 20 der US-PS 4 558 156 (= EP-B-34 432) bekannten racemischen Form von 5-[2-[2-(2-Äthoxyphenoxy)äthylamino]-2-methyläthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid hinsichtlich ihrer Eigenschaften als pharmazeutischer Wirkstoff überlegen. Beispielsweise ist das erfindungsgemäß erhältliche optisch aktive Isomer (R-(-)-Verbindung) bezüglich der α -

25 Adrenerg-blockierenden Wirkung etwa dreimal wirksamer als die bekannte racemische Verbindung.

Das Verfahren gemäß der Erfindung wird im folgenden in mehr Einzelheiten beschrieben:

Zunächst wird die Phenäthylaminverbindung (II) oder ihr Salz mit einem reaktiven Äquivalent der Phenoxyverbindung (III) in einem organischen Lösungsmittel, das für die Reaktion geeignet ist (Verfahren I), umgesetzt und dann, falls Y eine Aldehydgruppe ist, die geschützt werden kann, die gebildete Verbindung

30 hydriert (Verfahren II).

Das Verfahren wird nachstehend schematisch dargestellt:

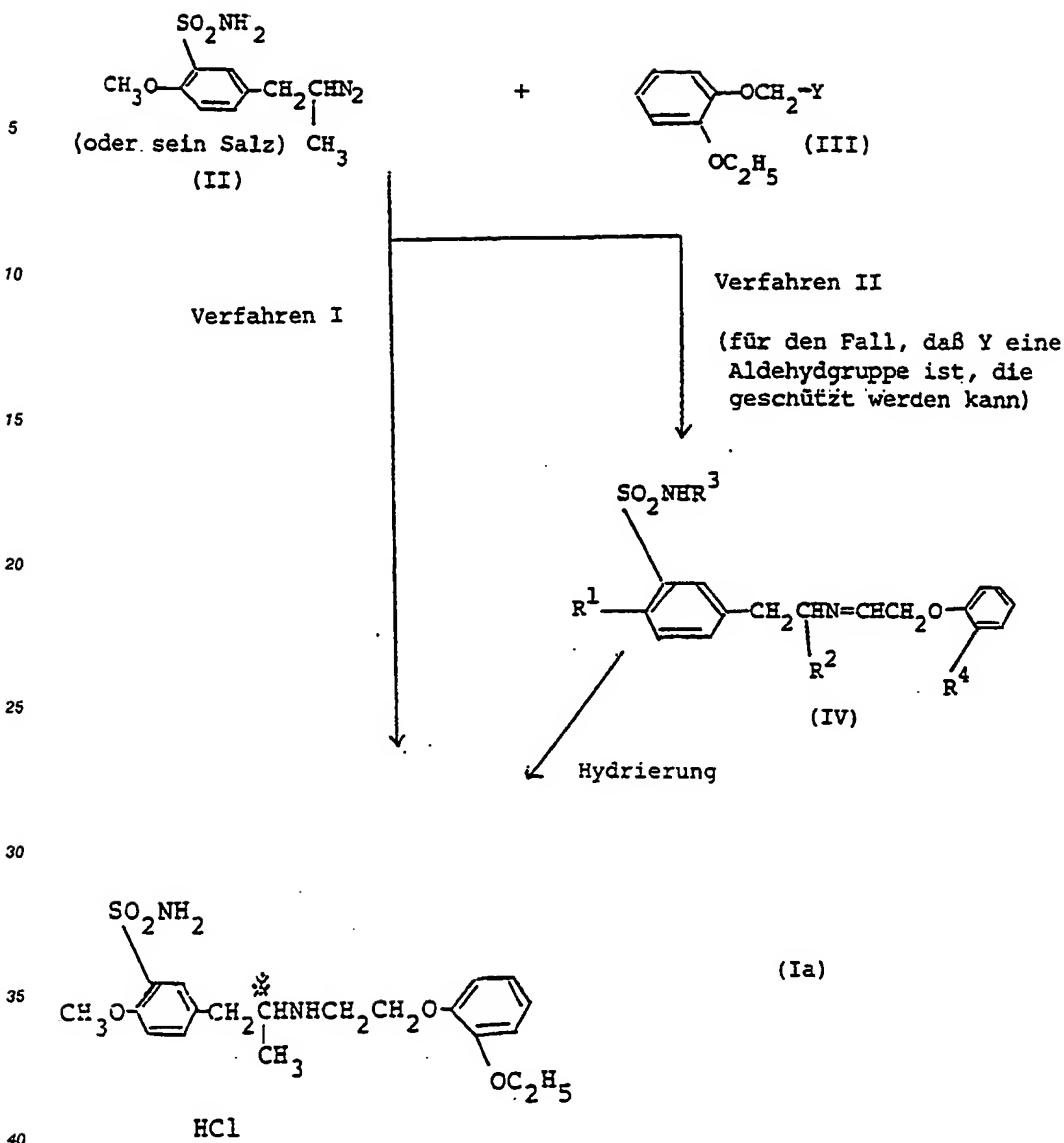
35

40

45

50

55



Verfahren I: Dieses Verfahren, d. h. die Reaktion der Phenäthylaminverbindung (II) oder ihres Salzes mit der substituierten Phenoxyverbindung (III), kann in einem Lösungsmittel (das bezüglich der Reaktion inert ist) wie einem Alkohol (z. B. Methanol, Äthanol oder Iso-Propanol), einem Äther (z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran), Acetonitril, Dimethylformamid oder, Dimethylsulfoxid ausgeführt werden. Eine äquimolare oder überschüssige Menge der Verbindungen wird für die Reaktion verwendet.

Es ist bevorzugt, eine äquimolare Menge der Verbindungen zu verwenden, wenn im Reaktionsmedium eine anorganische Base (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat) oder eine organische Base (z. B. Triäthylamin, Pyridin, Picolin, N,N-Dimethylaniolin oder N-Methylmorphofino) vorliegt.

50 Falls die Verbindung (II) verwendet wird, wird es bevorzugt, die Reaktionen in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base auszuführen.

Die Reaktionstemperatur und -dauer wird mit Rücksicht auf die Art der Verbindung (III) sowie des Lösungsmittels gewählt.

Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. unter Rückflußkühlung, ausgeführt.

Verfahren II: Die Reaktion der Phenäthylaminverbindung (II) oder ihres Salzes mit der substituierten Phenoxyverbindung (III) wird, wenn Y eine Aldehydgruppe ist, die geschützt sein kann, für gewöhnlich in einem bezißlich der Reaktionspartner inertem Lösungsmittel, das die Reaktionspartner solubilisieren kann.

ausgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Alkohole (z.B. Methanol, Äthanol, Iso-Propanol), Äther (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan), Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Reaktion wird für gewöhnlich, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmung ausgeführt.

Die Reaktion kann in etwa einer Stunde beendet sein.

5 Die gebildete Verbindung wird dann in der Reaktionslösung oder nachdem sie abgetrennt wurde, hydriert.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (III) in Form einer Acetalverbindung verwendet werden. In diesem Fall wird die Acetalverbindung zunächst mit einer anorganischen Säure (z. B. Salzsäure), einer organischen Säure (z. B. Essigsäure, Ameisensäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure) oder einem 10 organischen Säuresalz (z. B. Pyridinsulfonsäuresalz) hydrolysiert und dann der folgenden Reaktion unterworfen.

Das Hydrieren kann in einem Alkohol (z. B. Methanol, Äthanol, Isopropanol) oder Äther (z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran) ausgeführt werden, indem man katalytisch in Gegenwart von Platinoxid, Palladiumkatalysator oder Raney-Nickel oder unter Verwendung eines Metallhydrides, wie Natriumborhydrid, Natriumborcy-15 anohydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid hydriert.

Die erfundungsgemäß angestrebte Verbindung (Ia) wird als freie Base oder ihr Salz erhalten. Die freie Base kann auf herkömmliche Weise in die Salzform übergeführt und das Salz auf herkömmliche Art und Weise abgetrennt und gereinigt werden. Das Abtrennen und Reinigen der erfundungsgemäß erhältlichen Verbindung kann durch übliche chemische Verfahren, Filtration, Extraktion, Umkristallisieren, Urmfällen, 20 verschiedene Chromatografieverfahren usw. ausgeführt werden.

Die bekannten Verfahren zum Herstellen der Verbindungen (I) sind vielstufige Verfahren, so daß die gewerbliche Anwendung der bekannten Verfahren schwierig ist. Das Verfahren gemäß der Erfindung umfaßt hingegen nur wenige Stufen, da die Reaktion einfach ist. Überdies wird die angestrebte Verbindung in hoher Ausbeute erhalten. Demzufolge ist das erfundungsgemäß Verfahren für die gewerbliche Anwendung sehr 25 geeignet.

Weiters tritt bei den Umsetzungen des Verfahrens gemäß der Erfindung keine Racemisierung auf. Demnach kann das optische Isomere (Ia) selektiv hergestellt werden, indem man das entsprechende, optische Isomere der Ausgangsverbindung (II), das leicht hergestellt werden kann, verwendet.

Um die Erfindung zu erläutern, werden im folgenden Vorschriften und Beispiele angegeben. Die 30 Verbindungen (III), welche die Ausgangsverbindungen für die erfundungsgemäßen Verfahren sind, sind neue Verbindungen und die Vorschriften zeigen deren Herstellung. Weiters werden in den Vorschriften 2 und 3 die optischen Isomere der Phenäthylaminodérivate (II) und ihre Herstellung erläutert.

Vorschrift 1: 4,6 g Natriumhydrid (in Öl, 60 %) wurden in 100 ml trockenem Dimethylformamid gerührt und nach langsamem Zugießen von 13,8 g o-Äthoxyphenol wurde die erhaltene Mischung 1 Stunde lang bei 35 60 °C gerührt. Dann wurden zur Reaktionsmischung unter Eiskühlung während 1 Stunde 19,7 g Bromacetaldehyddiäthylacetal zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 2 Stunden lang unter Rühren auf 60 °C erhitzt und dann in 500 ml Eiswasser gegossen. Nach der Extraktion mit Äthylacetat wurde der Extrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und man erhält einen ölichen Rückstand. Der Rückstand wurde unter 40 verminderter Druck destilliert. Man erhält 2-(o-Äthoxyphenoxy)-acetaldehyddiäthylacetal (12 g) als ölige Substanz.

Siedepunkt: 113 - 116 °C (0,5 mmHg)

NMR-Spektrum:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,24 (6H, t, J = 7Hz, -CH₂CH₃ × 2), 1,42 (3H, t, J = 7Hz, -CH₂CH₃), 3,4-3,9 (4H, 45 m, -OCH₂CH₃ × 2), 3,9-4,2 (4H, m, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH<), 4,86 (1H, t, J = 5Hz, -OCH₂CH<), 6,8 8 (4H, s, aromatischer Ring)

Vorschrift 2: Herstellen der R(-)-Verbindung

a) 1,5 g R(-)-2-(p-Methoxyphenyl)-1-methyläthylamin

50 ([α]_D²³ : -30,1° C = 1,2, Methanol))

wurden in 6 ml Pyridin aufgelöst. Nach Zugabe von 3 ml Essigsäureanhydrid wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die so erhaltenen, rohen Kristalle wurden aus einer Mischung aus n-Hexan und Benzol umkristalliert. Man erhält 1,8 g (R)(+)-N-Acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methyläthylamin.

Schmelzpunkt: 92-93 °C

5

Elementaranalyse für C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ :			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	69,54	8,27	6,76
gefunden:	69,41	8,19	6,66

10 [α]_D²⁴ : 14,8° (c = 1,09, Methanol)

15 b) in 60 g Chlorsulfinsäure wurden unter Kühlen auf 0 bis 10 °C 6 g (R)(+)-N-Acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methyläthylamin eingetragen. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0 bis 5 °C gerührt und das Reaktionsgemisch in 600 g Eiswasser gegossen. Die ausgefallene, ölige Substanz wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gebildete Rückstand (ohne Reinigung) in 120 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Nach dem Zutropfen von 180 ml konzentriertem, wässrigem Ammoniak wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 6 g (R)(+)-N-Acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)-äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid (oder R(+)-5-[2-(Acetylamino)propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid).

20 Schmelzpunkt: 197 - 198 °C

25

Elementaranalyse für C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	50,34	6,34	9,78
gefunden:	50,28	6,41	9,69

35 [α]_D²⁴ : 14,7° (c = 1,0, Methanol)

40 c) 5 g (R)(+)-N-Acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)-äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid wurden in 125 ml 5 %-iger Salzsäure aufgelöst und die Lösung 16 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden die rohen Kristalle aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 4,5 g (R)(-)-5-[(2-Amino-2-methyl)äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid (oder R(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid) in Form des HCl-Salzes.

45 Schmelzpunkt: 273 - 277 °C (Zersetzung)

Elementaranalyse für C ₁₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	42,78	6,10	9,98
gefunden:	42,68	6,00	9,93

50

[α]_D²⁴ : -6,3° (c = 1,03, Methanol)

55 Beispiel 1: 2,8 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)acetaldehyddiäthylacetal wurden in 20 ml Aceton aufgelöst. Nach Zugabe von 3 ml 6 n Salzsäure wurde die Mischung 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser zum Rückstand wurde die ausgefallene, ölige Substanz mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgelöst. Nach Zugabe von R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (2,4 g) wurde die Mischung unter Erwärmen 1 Stunde lang rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen wurden 0,25 g Platinoxidkatalysator zugegeben und das Reaktionsgemisch auf übliche Art und Weise hydriert. Der 5 Katalysator wurde abfiltriert und nach dem Ansäuern des Filtrates mit HCl-Äthanol wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt das HCl-Salz von R(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino}propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid.

Schmelzpunkt: 228 - 230 °C

10 $[\alpha]_D^{24} : -4,1^\circ$ (Methanol)

Beispiel 2: 2,8 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)acetaldehyddiäthylacetale wurden in 20 ml Aceton aufgelöst. Nach 15 Zugabe von 3 ml 6 n Salzsäure wurde das erhaltene Gemisch 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser zum Rückstand wurde der ölige Niederschlag mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Man erhielt einen ölichen Rückstand. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgelöst und nach Zugabe von 2,4 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid wurde die Mischung 1 Stunde lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Dann wurden 20 bei 5 bis 10 °C zu dem Gemisch während 1 Stunde 0,42 g Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit HCl-Äthanol behandelt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt das HCl-Salz von R(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino}propyl]-2-methoxy- 25 bensolsulfonamid.

Schmelzpunkt: 228 - 230 °C

$[\alpha]_D^{24} : -4,1^\circ$ (Methanol)

30 Beispiel 3: In 120 ml Äthanol wurden 2,4 g (R)-(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid und 1,2 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)äthylbromid aufgelöst und die Mischung 16 Stunden lang rückflußgekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand durch Zugabe von 10 %-igem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und der gebildete, ölige Niederschlag mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigtem, wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand einer Säulenchromatografie unterzogen. Das Produkt wurde mit CHCl₃-Methanol (9:5) eluiert. Man erhielt 1,5 g roher Kristalle von (R)-(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)-äthyl]amino}-2-methyläthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid, die mit HCl-Äthanol behandelt wurden, um das Chlorwasserstoffsalz von (R)-(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino}propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid zu erhalten.

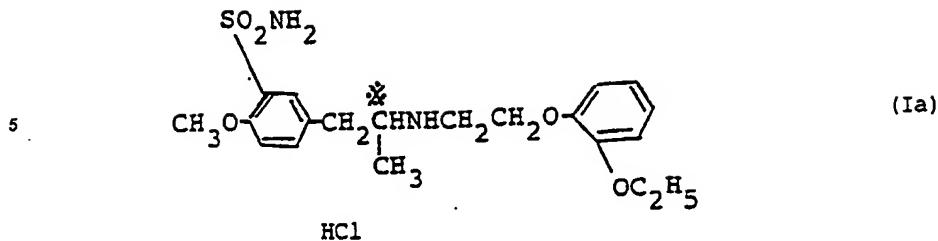
40 Schmelzpunkt: 228-230 °C

Elementaranalyse für C ₂₀ H ₂₉ ClN ₂ O ₅ S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	53,99	6,57	6,30
gefunden:	53,90	6,64	6,27

50

$[\alpha]_D^{24} : -4,0^\circ$ (c = 0,35, Methanol)

Beispiel 4: Herstellen von R(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino}propyl]-2-methoxybenzolsulfona- 55 mid



1) In 40 ml Wasser wurden unter Erwärmen 4 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid HCl-Salz aufgelöst. Die Mischung wurde nach Zugabe von 14 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumcarbonatlösung 2 Stunden lang bei 5°C gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 2,6 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid.

15 Schmelzpunkt: 166 - 167°C

$[\alpha]_D^{23} : -17,3^\circ$ (C = 1,07, Methanol)

20 2) In 5 ml N,N-Dimethylformamid wurden 976 mg R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid und 245 mg 2-(o-Äthoxy-phenoxy)äthylbromid aufgelöst und die Lösung 5 bis 7 Stunden lang auf 60°C erwärmt, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde mit 28 ml Wasser versetzt und die Mischung 30 Minuten lang rückflußgekocht. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 5°C gerührt und die während des Rührens ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Die Kristalle wurden aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 320 mg R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid, das unter Erwärmen in 9,6 ml Methanol aufgelöst wurde. Nach Ansäuern der Lösung durch Zugabe konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen wurde die Mischung über Nacht bei 5°C gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 270 mg des HCl-Salzes von R(-)-5-[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid.

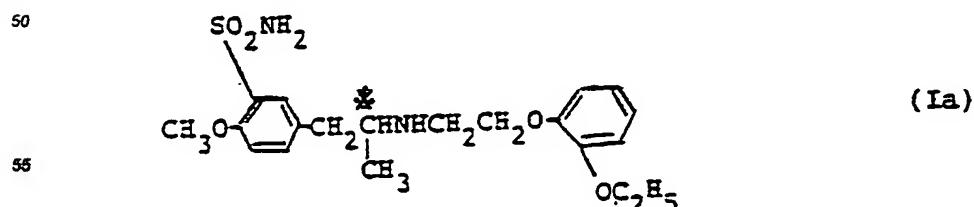
30 Schmelzpunkt: 227-230°C

Elementaranalyse für C ₂₀ H ₂₉ ClN ₂ O ₅ S			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	53,98	6,57	6,30
gefunden:	54,01	6,35	6,27

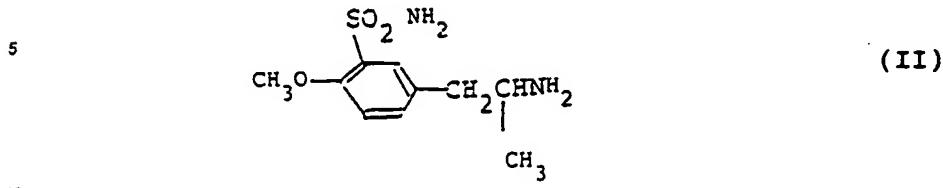
40 $[\alpha]_D^{22} : -4,0^\circ$ (C = 0,35, Methanol)

Patentansprüche

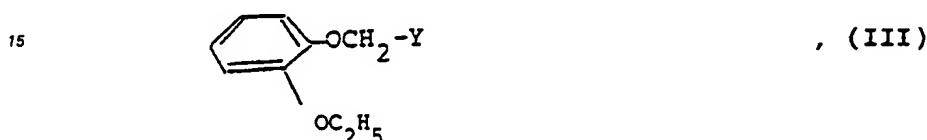
45 1. Verfahren zum Herstellen des neuen R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)-äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamids (Ia)



oder seines Säureadditionssalzes, dadurch gekennzeichnet, daß man R-(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (II)



oder ein Salz desselben mit einer Phenoxyverbindung (III)



20

worin Y eine Halogenmethylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe bedeutet, umsetzt und, falls Y eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe ist, die so erhaltene Verbindung hydriert.

25

30

35

40

45

50

55